MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ANDROGEL®

Gel de testostérone

1 %

Androgènes

BGP Pharma ULC
8401, route Transcanadienne
Saint Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :
28 janvier 2015

Date de révision :
18 août 2015

Numéro de contrôle : 178980

® Marque déposée des Laboratoires Abbott, États-Unis, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....5
EFFETS INDÉSIRABLES.....11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....18
SURDOSAGE.....21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....25

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....26
ESSAIS CLINIQUES.....27
TOXICOLOGIE.....29
RÉFÉRENCES.....32

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....35

ANDROGEL®

Gel de testostérone
1 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Gel à 1 %	Alcool *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section* ***FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT****.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ANDROGEL est indiqué en traitement de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes dans les cas de pathologies associées à un déficit ou à une absence de testostérone endogène (hypogonadisme).

ANDROGEL ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes non spécifiques évocateurs d'hypogonadisme si le déficit en testostérone n'a pas été établi et si d'autres étiologies responsables de la survenue de ces symptômes n'ont pas été exclues. Le déficit en testostérone doit être clairement démontré par des signes cliniques et confirmé par des essais biochimiques (dans ses lignes directrices, la Société d'endocrinologie recommande deux tests séparés de préférence le matin) avant l'instauration d'un traitement de remplacement de la testostérone, y compris le traitement par ANDROGEL. À cause de la variabilité des résultats des tests de laboratoire, tous les dosages de la testostérone doivent être effectués au même laboratoire.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :
Les données recueillies lors d'essais cliniques comparatifs appuyant l'utilisation d'ANDROGEL chez les personnes âgées sont limitées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :
ANDROGEL n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

- **ANDROGEL ne doit pas être utilisé chez les femmes.**

- **Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact de peau à peau avec les sites d'application d'ANDROGEL chez l'homme. La testostérone peut nuire au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'exposition secondaire à la testostérone** et **Populations particulières)**. Si un site d'application d'ANDROGEL non lavé ou non couvert ou si un vêtement exposé au médicament vient en contact direct avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, celle-ci doit immédiatement laver au savon et à l'eau la région générale de sa peau qui est entrée en contact avec le médicament.

- Les androgènes sont contre-indiqués chez les hommes aux prises avec un cancer connu ou soupçonné de la prostate ou du sein.

- ANDROGEL ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'un de ses ingrédients, y compris la testostérone USP, laquelle est synthétisée chimiquement à partir du soya. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
EXPOSITION SECONDAIRE À LA TESTOSTÉRONE

- **La virilisation a été signalée chez des enfants ayant fait l'objet d'une exposition secondaire au gel de testostérone, y compris ANDROGEL.**
- **Les enfants doivent éviter le contact avec la zone d'application non lavée ou non recouverte par des vêtements chez les hommes utilisant ANDROGEL.**
- **Les professionnels de la santé doivent aviser les patients de se conformer de manière stricte au mode d'emploi.**

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'exposition secondaire à la testostérone. Il faut se conformer de manière stricte aux précautions suivantes afin de minimiser le risque d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de la peau traitée par ANDROGEL.)

Risque d'exposition secondaire à la testostérone

L'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants et les femmes peut découler de l'utilisation du gel de testostérone par les hommes. Des cas d'exposition secondaire entraînant une virilisation chez les enfants ont été signalés dans le contexte de la surveillance postcommercialisation. Les signes et les symptômes ont compris l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et de la libido, le comportement agressif et l'âge osseux avancé. Dans la plupart des cas, ces signes et symptômes ont régressé en l'absence d'exposition au gel de testostérone. Dans quelques cas, cependant, les organes génitaux hypertrophiés ne sont pas retournés entièrement à la taille normale selon l'âge, et l'âge osseux est demeuré légèrement plus élevé que l'âge chronologique. Dans certains cas, le risque de transfert a été augmenté en raison du non-respect des précautions relatives à l'utilisation appropriée du gel de testostérone.

Les changements inappropriés quant à la taille des organes génitaux ou le développement prématuré de la pilosité pubienne ou de la libido chez les enfants ou les changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation considérable de l'acné ou les autres signes de virilisation chez les femmes adultes doivent être signalés à un médecin et la possibilité de l'exposition secondaire au gel de testostérone doit également être portée à l'attention du médecin. On doit cesser d'utiliser le gel de testostérone dans les plus brefs délais jusqu'à ce que la cause de la virilisation soit déterminée.

Pour réduire au minimum le risque d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de peau traitée par ANDROGEL, il est conseillé de se conformer de manière stricte aux précautions suivantes :

- Les enfants et les femmes doivent éviter tout contact avec la zone d'application du gel de testostérone non lavée ou non couverte d'un vêtement chez les hommes qui en font l'usage.

- ANDROGEL doit être appliqué uniquement sur les épaules, le haut des bras et/ou l'abdomen (la zone d'application devrait se limiter à la région qui sera recouverte par le chandail à manches courtes du patient); le port d'une chemise pour couvrir le ou les sites d'application permet d'éviter tout transfert d'ANDROGEL de l'homme traité à la partenaire féminine.
- Les patients doivent se laver les mains à l'eau et au savon immédiatement après avoir appliqué ANDROGEL.
- Les patients doivent couvrir d'un vêtement (une chemise, par exemple) la zone d'application une fois que le gel topique est sec.
- Lorsqu'il prévoit un contact cutané direct avec la zone d'application du médicament, le patient doit au préalable laver soigneusement la zone d'application avec de l'eau et du savon pour enlever tout résidu de médicament.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application d'ANDROGEL qui n'a pas été couverte et/ou lavée ou avec les chandails ou autres tissus non lavés (par exemple, serviettes et draps) de l'utilisateur du gel de testostérone, cette personne doit laver soigneusement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible. Des études montrent que les résidus de testostérone disparaissent de la surface de la peau lors d'un lavage à l'eau et au savon.

Généralités

Il existe très peu de données recueillies lors des essais cliniques sur l'emploi d'ANDROGEL chez les hommes âgés (> 65 ans) appuyant l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation prolongée de ce médicament. Les effets sur la prostate et sur les taux d'événements cardiovasculaires ainsi que les résultats importants sur la santé des patients demeurent inconnus.

ANDROGEL ne doit pas être utilisé pour améliorer la composition corporelle, augmenter la masse osseuse et musculaire, augmenter la masse maigre de l'organisme ni réduire la masse grasse totale de l'organisme. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies. Des problèmes de santé graves et nuisibles à long terme peuvent survenir.

Il n'a pas été démontré qu'ANDROGEL était sûr et efficace pour stimuler la performance athlétique. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves sur la santé, ce médicament ne doit pas être utilisé à cette fin.

Si le déficit en testostérone n'a pas été établi, le traitement de remplacement de la testostérone ne doit pas être utilisé pour le traitement de la dysfonction sexuelle.

Le traitement de remplacement de la testostérone n'est pas un traitement contre la stérilité masculine.

Le gel est inflammable. Après l'application d'ANDROGEL (gel de testostérone), il est important de laisser le gel sécher complètement avant de fumer ou de s'approcher d'une flamme nue.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes qui allaitent :
ANDROGEL ne doit pas être utilisé chez les femmes, en raison du manque d'évaluation et du risque d'effets virilisants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Même si on ignore la quantité de testostérone transférée dans le lait maternel, ANDROGEL est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel pourrait être exposé le nourrisson **(voir CONTRE-INDICATIONS)**.

Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact de peau à peau avec des sites d'application d'ANDROGEL chez l'homme. La testostérone est tératogène et peut nuire au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. Si un site d'application d'ANDROGEL non lavé ou non couvert d'un vêtement ou si un vêtement exposé au médicament vient en contact direct avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, celle-ci doit immédiatement laver au savon et à l'eau la région générale de sa peau qui est entrée en contact avec le médicament (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :
ANDROGEL n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients.

Un traitement par des androgènes doit être utilisé avec prudence chez les hommes atteints d'hypogonadisme causant un retard pubertaire. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans produire de gain compensateur de la croissance linéaire. Cet effet indésirable peut compromettre l'atteinte de la taille adulte. Plus l'enfant est jeune, plus grand est le risque de compromettre sa taille définitive. Il convient de surveiller étroitement l'effet des androgènes sur la maturation osseuse en évaluant régulièrement l'âge osseux des poignets et des mains.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :
Les données recueillies lors d'essais cliniques comparatifs appuyant l'utilisation de la testostérone chez les personnes âgées sont très limitées et il n'existe quasiment aucun essai clinique comparatif mené auprès de sujets âgés de 75 ans et plus.

Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie prostatique, de cancer de la prostate et d'aggravation des signes et symptômes des voies urinaires inférieures.

Les patients âgés et les autres patients ayant des caractéristiques cliniques ou démographiques que l'on sait associées à un risque accru de cancer de la prostate doivent subir des examens visant à déceler la présence d'un cancer de la prostate, avant l'instauration du traitement de remplacement de la testostérone.

Carcinogenèse

Prostate
Les androgènes peuvent accélérer l'évolution du cancer de la prostate subclinique et de l'hyperplasie prostatique bénigne. Chez les hommes recevant un traitement de remplacement de la testostérone, il convient de surveiller étroitement et régulièrement l'état de la prostate conformément aux pratiques actuelles chez les hommes eugonadiques. Avant le début du traitement de remplacement de la testostérone, il importe de déterminer les patients à risque (ceux qui présentent des antécédents cliniques ou familiaux) et de faire subir à tous les patients un examen détaillé visant à détecter un cancer de la prostate préexistant.

Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie prostatique ou de cancer de la prostate (voir **Populations particulières, Gériatrie**).

Sein
Les patients traités sur une longue période avec des androgènes peuvent courir un risque accru de cancer du sein. Il convient donc de surveiller étroitement et régulièrement l'état des seins des hommes recevant un traitement de remplacement de la testostérone.

Foie
L'usage prolongé de fortes doses d'androgènes 17-alpha-alkylés administrés par voie orale (p. ex. la méthyltestostérone) a été associé à de graves effets hépatiques indésirables (péliose hépatique, néoplasmes hépatiques, hépatite cholestatique et ictère). La péliose hépatique peut être une complication mettant la vie du patient en danger et peut même être fatale. Le traitement de longue durée par l'énanthate de testostérone, qui a pour effet d'élever les taux sanguins sur des périodes prolongées, a occasionné de nombreux adénomes hépatiques. ANDROGEL n'est pas un agent connu pour produire ces effets indésirables.

Squelette
L'emploi concomitant d'androgènes peut exacerber une hypercalciurie/hypercalcémie chez les patients présentant des métastases osseuses. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement les concentrations sériques de calcium chez ces patients.

Appareil cardiovasculaire

La testostérone peut accroître la tension artérielle et doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'hypertension.

Les androgènes, y compris AndroGel à 1 %, peuvent favoriser la rétention du sodium et de l'eau. L'œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive, peut être une complication grave chez les patients souffrant déjà d'une maladie cardiaque, rénale ou hépatique. En plus de l'arrêt du médicament, un traitement diurétique peut s'imposer.

Les études postcommercialisation suggèrent un risque accru de manifestations cardiovasculaires graves, comme l'infarctus du myocarde, l'accident cérébrovasculaire et les événements thromboemboliques veineux, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, associé au traitement de remplacement de la testostérone. Avant d'entreprendre ce traitement, les

facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex., cardiopathie ischémique préexistante) et les antécédents d'événements cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire ou insuffisance cardiaque) doivent être évalués. Il faut surveiller étroitement les manifestations cardiovasculaires graves possibles pendant le traitement de remplacement de la testostérone. Si l'un de ces événements indésirables graves est soupçonné , il faut arrêter le traitement par AnDROGEL, et instaurer une évaluation et une prise en charge appropriées.

Dépendance/tolérance

ANDROGEL contient de la testostérone, substance contrôlée de l'annexe G selon la définition de la Loi sur les aliments et drogues.

Système endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que les androgènes altéraient les résultats des tests de tolérance au glucose. Les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être adaptée en conséquence (voir **Interactions médicament-médicament**).

Le traitement par des androgènes peut exacerber une hypercalciurie/hypercalcémie (provoquée par des tumeurs malignes). Les androgènes doivent être utilisés avec prudence chez les patients cancéreux à risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée). Une surveillance régulière des concentrations sériques de calcium est recommandée chez les patients à risque d'hypercalciurie/hypercalcémie.

L'hypercalcémie peut survenir chez des patients immobilisés. Le cas échéant, il faudra mettre fin au traitement.

Hématologie

Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite des patients qui reçoivent un traitement prolongé par des androgènes afin de déceler toute polyglobulie (voir **Surveillance et essais de laboratoire**).

Les dérivés alkylés oraux de testostérone, par exemple, la méthandrosténolone, ont été signalés comme réduisant le besoin d'anticoagulant chez les patients qui prennent des anticoagulants par voie orale (p. ex. la warfarine). Les patients prenant des anticoagulants par voie orale exigent une étroite surveillance du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine, particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par des androgènes (voir **Interactions médicament-médicament**).

Appareil respiratoire

Le traitement des hommes hypogonadiques par la testostérone peut potentialiser une apnée du sommeil, particulièrement chez ceux qui ont des facteurs de risque tels que l'obésité ou des maladies pulmonaires chroniques.

Fonction sexuelle/reproduction

Chez les patients traités pour un hypogonadisme, il peut fréquemment se développer une gynécomastie qui, occasionnellement, persistera.

Le priapisme ou une stimulation sexuelle excessive peut se produire.

Une oligospermie peut survenir après une administration prolongée ou une dose excessive par rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pituitaire (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**, **Effets généraux des androgènes**).

Peau

Il importe de consulter un médecin en cas de changement de la distribution pileuse corporelle, d'augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de virilisation de la partenaire ou de toute autre personne (enfant compris) ayant eu un contact de peau à peau avec la zone d'application d'ANDROGEL.

Les réactions au site d'application associées à l'utilisation de la testostérone transdermique peuvent se caractériser par une irritation cutanée (y compris érythème, induration ou brûlure).

Surveillance et essais de laboratoire

Il convient d'effectuer un suivi régulier (incluant la détermination des concentrations sériques de testostérone) afin de s'assurer que le patient répond adéquatement au traitement.

À l'heure actuelle, on n'est pas parvenu à un consensus concernant l'obtention de taux de testostérone spécifiques selon l'âge. Le taux sérique normal de testostérone pour les jeunes hommes eugonadiques est généralement compris entre 10,4 et 34,6 nmol/L (300 à 1 000 ng/dL). Toutefois, il convient de tenir compte du fait que les taux de testostérone (moyenne et éventail) physiologiquement déclinent avec l'âge. Les hommes ayant des taux inférieurs aux valeurs de laboratoire de référence et qui manifestent des symptômes sont des candidats à un traitement de remplacement de la testostérone et doivent être évalués en conséquence.

On recommande de réaliser systématiquement les épreuves de laboratoire suivantes pour s'assurer que tout effet défavorable soit décelé et pris en charge :

- Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite afin de déceler toute polyglobulie;
- La fonction hépatique pour détecter toute hépatotoxicité associée à l'usage d'androgènes;
- Le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS), l'examen rectal digital, surtout si le patient présente peu à peu des difficultés à la miction ou un changement dans ses habitudes mictionnelles;
- Le bilan lipidique, le cholestérol total, le C-LDL, le C-HDL et les triglycérides;
- Les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être adaptée en conséquence (voir **Interactions médicament-médicament**).

Un ajustement de la posologie ou l'arrêt du traitement pourrait être nécessaire jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans un essai clinique comparatif, on a traité par ANDROGEL (gel de testostérone) 154 patients pendant une période allant jusqu'à 6 mois (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Le tableau 1 présente les effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation d'ANDROGEL et signalés par ≥ 1 % des patients. Les quatre effets indésirables les plus fréquents sont : acné (1 à 8 %), résultats anormaux des tests de laboratoire* (3 à 6 %), réactions au(x) site(s) d'application (3 à 5 %) et troubles prostatiques** (3 à 5 %).

Tableau 1. Effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation d'ANDROGEL en essai clinique comparatif sur une période de 180 jours

Effets indésirables	**5 g n = 77**	**7,5 g n = 40**	**10 g n = 78**
Acné	1 %	3 %	8 %
Alopécie	1 %	0 %	1 %
Réactions au(x) site(s) d'application	5 %	3 %	4 %
Asthénie	0 %	3 %	1 %
Dépression	1 %	0 %	1 %
Labilité émotionnelle	0 %	3 %	3 %
Gynécomastie	1 %	0 %	3 %
Céphalée	4 %	3 %	0 %
Hypertension	3 %	0 %	3 %
Résultats anormaux des tests de laboratoire*	6 %	5 %	3 %
Baisse de la libido	0 %	3 %	1 %
Nervosité	0 %	3 %	1 %
Seins douloureux	1 %	3 %	1 %
Troubles prostatiques**	3 %	3 %	5 %
Troubles testiculaires***	3 %	0 %	0 %

* On a obtenu des *résultats anormaux lors des analyses de laboratoire* chez neuf patients, soit un ou plusieurs des incidents suivants: taux élevé d'hémoglobine ou d'hématocrite, hyperlipidémie, triglycérides élevés, hypokaliémie, baisse des HDL, élévation du glucose, élévation de la créatinine ou élévation de la bilirubine totale.

** On a constaté des *troubles prostatiques*, soit cinq patients qui ont eu un grossissement de la prostate, 1 patient, une hypertrophie bénigne de la prostate, et 1 patient, un APS (antigène prostatique spécifique) élevé.

*** Les troubles testiculaires sont survenus chez deux patients : un patient présentant une varicocèle gauche et l'autre patient une légère sensibilité de la testicule gauche.

Effets indésirables du médicament peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %) :

Troubles endocriniens	Hirsutisme
Troubles généraux et liés à l'administration	Œdème périphérique
Troubles génito-urinaires	Altération de la fonction urinaire
Troubles du système nerveux	Étourdissements
Troubles psychiatriques	Anxiété, hostilité, amnésie
Troubles de l'appareil génital et affections mammaires	Troubles péniens
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Sécheresse de la peau, altération de la couleur des cheveux, transpiration, paresthésie
Troubles vasculaires	Vasodilatation

Les manifestations indésirables qui suivent et possiblement liées à l'utilisation d'ANDROGEL ont été observées chez moins de 1 % des patients : amnésie, anxiété, altération de la couleur des cheveux, étourdissements, sécheresse de la peau, hirsutisme, hostilité, altération de la fonction urinaire, paresthésie, troubles péniens, œdème périphérique, transpiration et vasodilatation.

Dans cet essai clinique d'ANDROGEL, on a signalé à l'occasion des réactions cutanées aux sites d'application du produit, mais aucun cas n'a été assez grave pour exiger un traitement ou l'arrêt du médicament. Chez six patients (4 %) de l'essai, on a observé des effets indésirables qui ont entraîné l'arrêt d'ANDROGEL. Il faut mentionner : hémorragie cérébrale, convulsions (aucun de ces deux cas n'a été considéré comme lié à l'administration d'ANDROGEL), dépression, tristesse, pertes de mémoire, augmentation de l'antigène prostatique spécifique et hypertension. Aucun des patients sous ANDROGEL n'a dû cesser le traitement à cause de réactions cutanées.

Dans une étude pharmacocinétique non comparative chez 10 patients, on a observé deux réactions indésirables associées à ANDROGEL, à savoir asthénie et dépression chez un patient et augmentation de la libido et hyperkinésie chez l'autre. Dans d'autres études portant sur 17 patients, on a constaté un cas de chacun des symptômes suivants : acné, érythème au niveau du thorax et adénome prostatique bénin, associés à une formulation de gel de testostérone à 2,5 % en application dermique.

Par ailleurs, cent-soixante-deux (162) patients ont reçu ANDROGEL sur des périodes allant jusqu'à 3 ans dans le cadre d'une étude de suivi à long terme des patients qui avaient terminé l'essai clinique comparatif. Le tableau 2 résume les effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation d'ANDROGEL et signalés par 2 sujets ou plus dans au moins un groupe de traitement dans le cadre d'une utilisation prolongée d'ANDROGEL.

Tableau 2 : Incidence d'effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation d'ANDROGEL dans la prolongation de l'essai clinique ouvert de 3 ans

Catégorie/Classification des effets indésirables	Groupe de traitement n = 162 (%)
Résultats anormaux des épreuves de laboratoire *	**15 (9,3)**
Sécheresse de la peau	**3 (1,9)**
Réactions au(x) site(s) d'application	**9 (5,6)**
Acné	**5 (3,1)**
Prurit	**3 (1,9)**
Hypertrophie de la prostate	**19 (11,7)**
Cancer de la prostate	**2 (1,2)**
Symptômes urinaires **	**6 (3,7)**
Gynécomastie	**4 (2,5)**
Troubles testiculaires ***	**3 (1,9)**
Anémie	**4 (2,5)**

***** *Des résultats anormaux des épreuves de laboratoire* ont été notés chez quinze patients, consistant en l'un ou plusieurs des événements suivants : élévations des taux d'AST, d'ALT, de testostérone, d'hémoglobine ou d'hématocrite, de cholestérol, du rapport cholestérol/LDL, des triglycérides, des HDL ou de la créatinine sérique.

** Les *symptômes urinaires* comprenaient nycturie, retard de la miction, incontinence urinaire, rétention urinaire, miction impérieuse et jet urinaire faible.

*** Les *troubles testiculaires* touchaient trois patients, soit deux cas de testicules non palpables et un cas de légère sensibilité au niveau du testicule droit.

Deux patients ont rapporté de graves événements indésirables considérés possiblement reliés au traitement, soit une thrombose veineuse profonde (TVP) et un trouble prostatique ayant nécessité une résection transurétrale de la prostate (RTUP). Neuf patients ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables considérés possiblement reliés au traitement par ANDROGEL, dont deux patients ayant accusé des réactions au(x) site(s) d'application, un cas d'insuffisance rénale et cinq cas de troubles prostatiques (y compris 4 cas d'augmentation du taux sérique d'APS et 1 cas d'augmentation de l'APS avec hypertrophie de la prostate). Tous les patients qui avaient dû abandonner le traitement en raison de l'augmentation de leur taux sérique d'APS s'en étaient retirés avant le jour 357.

Au cours de la période initiale de 6 mois de l'étude, la variation moyenne des taux d'APS a affiché une augmentation statistiquement significative de 0,26 ng/mL. Les taux sériques d'APS ont donc, par la suite, été mesurés tous les 6 mois. Bien qu'aucune augmentation statistiquement significative du taux moyen d'APS n'ait été notée du 6^{e} mois jusqu'à la fin du 36^{e} mois de traitement par ANDROGEL parmi l'ensemble du groupe de 162 patients inscrits dans cette prolongation d'étude à long terme, on a observé une augmentation du taux sérique d'APS chez environ 18 % des sujets. Dans la prolongation d'étude à long terme, la variation globale moyenne des valeurs sériques de l'APS par rapport au début de l'étude a été de 0,11 ng/mL pour le groupe entier.

Vingt-neuf (29) (18 %) patients ont répondu au critère du protocole en cours quant à l'augmentation de l'APS sérique, défini comme étant une valeur ≥ 2 fois la valeur de départ ou une valeur distincte absolue ≥ 6 ng/mL. Vingt-cinq de ces patients ont par ailleurs répondu à ce critère en vertu d'une valeur post-départ d'au moins deux fois la valeur de référence au départ. Dans la plupart de ces cas (22/25), la valeur sérique maximale atteinte de l'APS était ≤ 2 ng/mL. La première occurrence d'une augmentation préstipulée post-valeur de départ du taux d'APS sérique a été notée au 12^{e} mois de traitement, ou avant ce mois-là, chez la plupart des patients qui avaient répondu à ce critère (23 sur 29; 79 %).

Quatre patients ont répondu à ce critère défini par un taux sérique d'APS ≥ 6 ng/mL et, parmi ceux-ci, les valeurs sériques maximales du taux d'APS étaient de 6,2 ng/mL, de 6,6 ng/mL, de 6,7 ng/mL et de 10,7 ng/mL (chez les patients traités par ANDROGEL). Chez deux de ces patients sous traitement par ANDROGEL, la biopsie a révélé un cancer de la prostate. Dans le cas du premier patient, les taux d'APS étaient de 4,7 ng/mL et de 6,2 ng/mL respectivement au départ et au mois 6/dernier mois. Quant au deuxième patient, ses taux d'APS étaient de 4,2 ng/mL, de 5,2 ng/mL, de 5,8 ng/mL et de 6,6 ng/mL respectivement au départ, au mois 6, au mois 12 et au dernier mois.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Tableau 3 : Résultats des épreuves de laboratoire suscitant des inquiétudes cliniques observés au jour 90 ou à la dernière visite et non au départ

		Jour 90						Dernière visite							
		Valeurs très basses			Valeurs très élevées			Valeurs très basses				Very high values			
Test de laboratoire	Critères des valeurs très basses et des valeurs très élevées obtenues lors des tests de laboratoire	Testostérone en gel 50	Testostérone en gel 100	Testostérone en timbre	Testostérone en gel 50	Testostérone en gel 100	Testostérone en timbre	Testostérone en gel 50	Testostérone en gel 75	Testostérone en gel 100	Testostérone en timbre	T-Gel 50	T-Gel 75	T-Gel 100	T-patch
CHIMIE															
Glucose	TB : <=40; TÉ : >=175	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Potassium (K)	TB : <=3; TÉ : >=6	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Calcium (CA)	TB : <=8,2; TÉ : >=12	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Précipités phosphoreux inorganiques	TB : <=1,7; TÉ : >=9	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AST (SGOT)	TÉ : >=2,6 LSN	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Triglycérides	TÉ : >=450	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
HÉMATOLOGIE															
Nombre de globules blancs	TB : <2,5; TÉ : >16	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hémoglobine	TB : <9,4; TÉ : >18	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	3 (4 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
Hématocrite	TB : <37; TÉ : >56	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (4 %)	0 (0 %)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
IMMUNOLOGIE															
Antigène prostatique spécifique	TÉ : >5,5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)

Seuls les patients ayant obtenu des résultats aux épreuves de laboratoire répondant pour la première fois aux critères d'inquiétude clinique au jour 90 ou à la dernière visite sont inclus dans ce tableau. TB = Valeur de laboratoire très basse, TÉ = Valeur de laboratoire très élevée; LSN = Limite supérieure de la normale.

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

Exposition secondaire à la testostérone chez les enfants

Des cas d'exposition secondaire entraînant une virilisation chez les enfants ont été signalés dans le contexte de la surveillance postcommercialisation. Les signes et les symptômes de ces cas signalés ont compris l'hypertrophie du clitoris (avec intervention chirurgicale) ou du pénis, le développement prématuré de pilosité pubienne, l'augmentation des érections et de la libido, le comportement agressif et l'âge osseux avancé. Dans la plupart des cas ayant signalé un résultat, ces signes et symptômes ont régressé en l'absence d'exposition au gel de testostérone. Dans quelques cas, cependant, les organes génitaux hypertrophiés ne sont pas retournés entièrement à la taille normale selon l'âge, et l'âge osseux est demeuré légèrement plus élevé que l'âge chronologique. Dans certains cas, le contact cutané direct avec la zone d'application d'un homme utilisant un gel de testostérone a été signalé. Dans au moins un des cas, la personne l'ayant signalé a considéré la possibilité d'une exposition secondaire par l'entremise d'articles tels un chandail ou d'autres tissus (serviettes et draps) ayant été en contact avec l'utilisateur du gel de testostérone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

En plus des effets indésirables signalés pendant les essais cliniques, il faut mentionner quelques réactions indésirables identifiées pendant l'utilisation d'ANDROGEL suivant sa mise en marché. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence, ni d'établir un rapport de cause à effet avec l'exposition au médicament :

Tableau 4 : Réactions indésirables signalées depuis la commercialisation d'ANDROGEL et réactions connues du traitement standard à la testostérone :

Classification par système/organe selon la terminologie de MedDRA	Réaction indésirable au médicament
Troubles du système sanguin et lymphatique :	Polyglobulie (élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite), érythropoïèse anormale
Troubles cardiovasculaires :	Tachycardie, fibrillation auriculaire, hypertension, vasodilatation (bouffées de chaleur) et thromboembolie veineuse, incluant thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
Troubles endocriniens :	Croissance accélérée anormale Alopécie androgénétique, hirsutisme
Troubles gastro-intestinaux :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, saignements gastro-intestinaux
Troubles généraux et liés au site d'administration :	Œdème, malaise, asthénie, fatigue, réaction au site d'application (p. ex., cheveux décolorés, peau sèche, brûlure, induration, éruption cutanée, dermatite, vésicule, érythème, paresthésie, prurit)
Troubles génito-urinaires :	Dysurie, hématurie, incontinence, irritabilité vésicale
Troubles hépatobiliaires :	Néoplasmes hépatiques, péliose hépatique
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique, réaction d'hypersensibilité
Investigations :	Gain de poids, fluctuation des taux de testostérone, réduction des taux de testostérone, anomalies de la fonction hépatique (p. ex., transaminases, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, bilirubine), anomalies lipidiques (hyperlipidémie, taux de triglycérides élevé, diminution du taux de lipoprotéines de haute densité)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Augmentation de l'appétit, changements électrolytiques (azote, potassium, phosphore, sodium), baisse de l'excrétion urinaire de calcium, intolérance au glucose, cholestérol élevé

Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Myalgie, arthralgie
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (kystes et polypes) :	Cancer de la prostate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
Troubles du système nerveux :	Insomnie, céphalées, étourdissements, apnée du sommeil, amnésie
Troubles psychiatriques :	Troubles de la personnalité, confusion, colère, agressivité, dépression, anxiété, baisse de la libido, trouble cognitif, labilité émotionnelle, nervosité
Troubles de l'appareil génital et affections mammaires :	Hypertrophie de la prostate (bénigne), élévation du taux d'antigène prostatique spécifique libre, atrophie testiculaire, épididymite, oligospermie, priapisme, impuissance, puberté précoce, gynécomastie, mastodynie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Dyspnée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Prurit, éruptions cutanées, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse, séborrhée, acné, alopécie

De plus, l'un des patients a mentionné une maladie sérique et un autre, avoir un hépatome et une polykystose rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Insuline : Chez les patients diabétiques, les effets métaboliques des androgènes peuvent réduire le taux de glucose sanguin et, par conséquent, le besoin d'insuline.

Propranolol : Dans une étude pharmacocinétique publiée sur un produit de testostérone injectable, on mentionne que l'administration de cypionate de testostérone a entraîné une augmentation de la clairance du propranolol chez la majorité des hommes évalués. On ignore si cela pourrait s'appliquer à ANDROGEL.

Corticostéroïdes : L'administration simultanée de testostérone et d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou de corticostéroïdes peut favoriser la formation d'œdèmes; ainsi, il ne faut administrer ces médicaments qu'avec précaution, particulièrement chez les patients ayant une maladie cardiaque, rénale ou hépatique.

Anticoagulants : Les androgènes peuvent accroître la sensibilité aux anticoagulants oraux. Par conséquent, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le rapport international normalisé (RIN) et le temps de prothrombine chez les patients qui prennent des anticoagulants, particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par des androgènes. La dose d'anticoagulant pourrait devoir être réduite afin de maintenir une hypoprothrombinémie thérapeutique satisfaisante.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des rapports issus de la littérature médicale révèlent que certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex. millepertuis) vendus sans ordonnance peuvent interférer avec le métabolisme stéroïdien et, par conséquent, réduire les concentrations plasmatiques de testostérone.

Effets du médicament sur les résultats d'essais de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire les concentrations de globuline fixant la thyroxine, entraînant une baisse des concentrations sériques totales de T_4 et une augmentation de la fixation de T_3 et T_4 sur une résine échangeuse d'ions. Les concentrations d'hormones thyroïdiennes libres demeurent par contre inchangées, et on n'a pas obtenu de preuves cliniques de dysfonction thyroïdienne.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ANDROGEL est un gel incolore (transparent ou légèrement opalescent) ayant une odeur d'alcool et contenant 1 % de testostérone. ANDROGEL permet une libération transdermique continue de testostérone, qui est le principal androgène endogène circulant, pendant 24 heures après une seule application sur la peau propre, sèche et intacte des épaules, de la partie supérieure des bras et/ou de l'abdomen.

Une application quotidienne de 5 g, de 7,5 g ou de 10 g d'ANDROGEL (gel de testostérone) fournit respectivement 50 mg, 75 mg ou 100 mg de testostérone par jour à la surface de la peau. Environ 10 % de la dose de testostérone appliquée est absorbée par une peau de perméabilité moyenne sur une période de 24 heures. ANDROGEL procure des concentrations physiologiques de testostérone donnant lieu à des concentrations de testostérone circulante qui correspondent aux concentrations qui prévalent normalement (10,3 à 36,2 nmol/L ou 300 à 1 000 ng/dL) chez les hommes sains.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie initiale et usuelle recommandée pour ANDROGEL est de 5 g (pour générer 50 mg de testostérone) (4 actionnements de la pompe, deux sachets de 25 mg ou un sachet de 50 mg) en application topique uniquotidienne le matin (de préférence à la même heure chaque jour) sur la peau sèche, propre et intacte des épaules, de la partie supérieure des bras et/ou de l'abdomen.

Comme certains patients peuvent retirer des bienfaits de doses plus élevées, il convient de mesurer les concentrations sériques de testostérone après l'instauration du traitement pour faciliter l'établissement de la posologie adéquate et à intervalles réguliers par la suite afin de s'assurer que la posologie est toujours appropriée. Si la réaction clinique voulue n'est pas obtenue ou si les concentrations sériques de testostérone sont inférieures à la limite inférieure de la normale (10,3 nmol/L ou 300 ng/dL), on peut augmenter la dose quotidienne d'ANDROGEL à 1 % en la faisant passer de 5 g à 7,5 g ou de 7,5 g à 10 g chez les hommes adultes, selon les directives du médecin. Si la concentration sérique de testostérone est supérieure aux valeurs normales, la dose quotidienne de testostérone peut être réduite. Si la concentration sérique de testostérone est constamment supérieure aux valeurs normales avec une dose quotidienne de 50 mg de testostérone, il convient alors de cesser le traitement par ANDROGEL à 1 %. De plus, les concentrations sériques de testosterone doivent être mesurées périodiquement.

ANDROGEL est présenté en sachets unidoses de 2,5 g ou de 5,0 g de gel, ainsi qu'en pompes à dose mesurée permettant 60 actionnements. Chaque actionnement du mécanisme de la pompe (piston complètement enfoncé) libère 1,25 g de gel.

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :
ANDROGEL n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**).

Administration

Les patients qui ont recours à ANDROGEL en pompe à dose mesurée devraient être avisés d'amorcer la pompe avant de l'utiliser pour la première fois. Pour ce faire, il faut mettre la pompe en position verticale et appuyer lentement sur le piston de la pompe pour l'enfoncer complètement. Il peut être nécessaire d'effectuer jusqu'à cinq actionnements complets de la pompe pour en chasser tout l'air avant que le gel ne commence à sortir. On devrait se défaire du gel obtenu lors des deux premiers actionnements productifs de la pompe afin d'assurer une libération précise de la dose. Ce gel peut être jeté dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres du foyer, notamment les femmes enceintes ou qui allaitent et les enfants. Il est uniquement nécessaire d'amorcer la pompe avant la première dose. Une fois la pompe amorcée, le patient doit complètement enfoncer le piston de la pompe une fois (1 actionnement) pour obtenir 1,25 g du gel nécessaire afin d'atteindre la posologie quotidienne prescrite. Faire gicler le gel directement dans la paume d'une main, puis l'appliquer sur les sites d'application souhaitables; au choix, on peut appliquer la quantité que libère chaque actionnement jusqu'à concurrence de votre dose quotidienne, ou encore, faire gicler toute la quantité correspondant à la dose quotidienne et l'appliquer. On peut aussi appliquer le produit directement sur les sites d'application. L'application faite directement sur les sites peut éviter la perte de produit susceptible de se produire lorsqu'on le transfère de la paume de la main sur les sites d'application.

Consulter le tableau qui suit pour connaître les directives posologiques particulières relativement à l'utilisation de la pompe ANDROGEL :

Dose quotidienne prescrite	Nombre d'actionnements complets de la pompe
5,0 g	4
7,5 g	6
10,0 g	8

Si on a recours à un sachet unidose d'ANDROGEL, on doit presser dans la paume de la main la moitié (½) du contenu du sachet et l'appliquer immédiatement aux endroits choisis. Après avoir appliqué la première moitié du sachet, appliquer la deuxième moitié de la même manière. Les sites d'application doivent sécher pendant quelques minutes avant que le patient ne se vête. On doit se laver les mains au savon et à l'eau immédiatement après l'application d'ANDROGEL.

Il faut éviter de fumer ou de s'approcher d'une flamme jusqu'à ce que le gel ait séché, car les produits à base d'alcool comme ANDROGEL sont inflammables.

Consignes particulières concernant l'administration du médicament :
Le médecin ou le professionnel des soins de santé doit informer les patients de ce qui suit :
- ANDROGEL ne doit pas être appliqué au scrotum.

- ANDROGEL doit être appliqué une fois par jour sur une peau sèche, propre, saine et intacte.
- Actuellement, on ne sait pas combien de temps il faut attendre pour prendre une douche ou faire de la natation après l'application d'ANDROGEL. Pour une absorption optimum de la testostérone, il semble raisonnable d'attendre au moins 5 à 6 heures après l'application avant de prendre une douche ou de se baigner. Quoi qu'il en soit, prendre une douche ou faire de la natation 1 heure après ne devrait entraîner que des effets minimes sur la quantité d'ANDROGEL absorbée, si cela demeure plutôt rare.

On peut éviter tout transfert d'ANDROGEL à une autre personne en couvrant d'une chemise à manches longues (en coton/polyester) le ou les site(s) d'application.

Risque d'exposition secondaire à la testostérone et mesures à prendre pour éviter toute exposition secondaire :

L'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants et les femmes peut découler de l'utilisation du gel de testostérone par les hommes. Des cas d'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants ont été signalés, les signes et les symptômes comprenant l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif.

- Les médecins doivent aviser les patients des signes et symptômes rapportés de l'exposition secondaire lesquels peuvent comprendre les suivants :
    - Chez les enfants : un développement sexuel imprévu, y compris l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif.
    - Chez les femmes : des changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation de l'acné ou d'autres effets de la testostérone.
- La possibilité d'exposition secondaire au gel de testostérone doit également être portée à l'attention d'un professionnel de la santé.
- On doit cesser d'utiliser le gel de testostérone dans les plus brefs délais jusqu'à ce que la cause de la virilisation soit identifiée.

Il faut se conformer de manière stricte aux précautions suivantes afin de minimiser le risque d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de la peau des hommes qui font l'usage de gel de testostérone.

- **Les enfants et les femmes doivent éviter le contact avec la zone d'application du gel de testostérone** sur la peau des hommes qui en font l'usage.
- **Pour réduire au minimum le potentiel de transfert à d'autres personnes**, les patients utilisant ANDROGEL doivent appliquer le produit conformément au mode d'emploi et se conformer rigoureusement aux directives suivantes :
    - **Se laver les mains** au savon et à l'eau immédiatement après l'application du produit.
    - **Couvrir le site d'application** d'un vêtement après que le gel ait séché.
    - **Laver soigneusement la zone d'application** avec de l'eau et du savon avant toute situation au cours de laquelle un contact cutané direct avec une autre personne est possible avec la zone d'application du médicament.

- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application d'ANDROGEL qui n'a pas été couverte et/ou lavée ou avec les chandails ou autres tissus non lavés (par exemple, serviettes et draps) de l'utilisateur du gel de testostérone, cette personne doit laver soigneusement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible. Des études montrent que les résidus de testostérone disparaissent de la surface de la peau lors d'un lavage à l'eau et au savon.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les symptômes d'un surdosage par la testostérone ne sont pas connus. Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement du surdosage vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien.

Un cas de surdose aiguë d'énanthate de testostérone à la suite d'une injection a été signalé dans la littérature. Il s'agissait d'un cas d'accident vasculaire cérébral chez un patient présentant une concentration plasmatique élevée de testostérone de 11 400 ng/dL (395 nmol/L).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ANDROGEL (gel de testostérone) contient 1 % de testostérone et permet une libération transdermique continue de testostérone, principal androgène endogène circulant.

Pharmacodynamie

Testostérone et hypogonadisme
Les androgènes endogènes, par exemple, la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), sont nécessaires à la croissance et au développement normaux des organes sexuels masculins et au maintien des caractéristiques sexuelles secondaires. Parmi ces effets, il faut mentionner la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum; le développement de la pilosité masculine, par exemple, au visage, au pubis, à la poitrine et sous les aisselles; l'élargissement du larynx, l'épaississement des cordes vocales, des altérations de la musculature corporelle et de la distribution des graisses.

L'hypogonadisme masculin résulte d'une sécrétion insuffisante de testostérone et est caractérisé par de faibles concentrations sériques de testostérone. Les signes/symptômes liés à l'hypogonadisme masculin comprennent la baisse de la libido avec ou sans dysfonction érectile, la fatigue et le manque d'énergie, des troubles de l'humeur et des symptômes de dépression, la régression de certains caractères sexuels secondaires, l'ostéoporose, la faiblesse, l'irritabilité et un amoindrissement de l'entrain. Bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi, il existe des associations entre l'hypogonadisme et la dépression, l'ostéoporose, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les maladies vasculaires et la mortalité accrue chez les hommes. L'hypogonadisme est un facteur de risque d'ostéoporose chez les hommes.

Effets généraux des androgènes
Les médicaments de la catégorie des androgènes favorisent en outre la rétention de l'azote, du sodium, de l'eau, du potassium, du phosphore et entraînent une baisse de l'excrétion urinaire de calcium.

On a signalé que les androgènes augmentaient l'anabolisme des protéines et en réduisaient le catabolisme. Il n'y a amélioration du bilan azoté qu'en cas d'apport suffisant de calories et de protéines. Par ailleurs, les androgènes stimulent la production des globules rouges en favorisant la production d'érythropoïétine.

Les androgènes sont responsables de la poussée de croissance de l'adolescence et, ultimement, de la fin de la croissance linéaire suscitée par la fusion des centres de croissance épiphysaires. Chez l'enfant, les androgènes exogènes accélèrent les taux de croissance linéaire, mais peuvent entraîner une progression disproportionnée de la maturation osseuse. L'usage prolongé peut entraîner la fusion des centres de croissance épiphysaires et la fin du processus de croissance.

Lors de l'administration exogène d'androgènes, il peut y avoir inhibition de la libération de testostérone endogène par rétro-inhibition de l'hormone lutéinisante pituitaire (LH). À de fortes doses d'androgènes exogènes, il peut aussi y avoir suppression de la spermatogenèse par rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pituitaire.

Pharmacocinétique

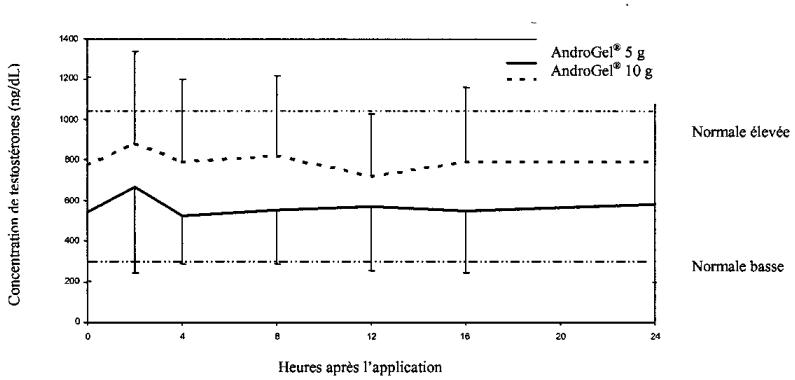
Absorption

ANDROGEL (gel de testostérone) est une formulation sous excipient aqueux à base d'alcool séchant rapidement lorsqu'il est appliqué sur la peau. La peau sert de réservoir libérant de façon continue la testostérone dans la circulation systémique. Lors d'une étude portant sur la posologie de 10 g (procurant 100 mg de testostérone), tous les patients ont manifesté une augmentation de la testostérone sérique en moins de 30 minutes et huit des neuf patients présentaient une concentration sérique normale de testostérone dans les quatre heures suivant l'application initiale. L'absorption de la testostérone dans le sang se poursuit pour l'ensemble de l'intervalle posologique de 24 heures. Les concentrations sériques avoisinent la concentration à l'état d'équilibre à la fin de la première période de 24 heures et ont atteint l'état d'équilibre dès le deuxième ou le troisième jour d'utilisation.

Approximativement 10 % de la testostérone de la dose d'ANDROGEL appliquée est absorbée de façon transcutanée au cours des 24 heures, soit une biodisponibilité de 9 à 14 % environ de la testostérone de la formulation en gel. Près de 1 % de la testostérone absorbée est décelée dans la circulation systémique sous forme de dihydrotestostérone (DHT). En traitement continu, il n'y a aucune accumulation de testostérone ou de ses métabolites, par exemple l'œstradiol et la DHT.

Dans une monoapplication quotidienne d'ANDROGEL, les tests de suivi à 30, 90 et 180 jours après l'instauration du traitement ont confirmé que les concentrations sériques de testostérone demeurent généralement dans la plage eugonadique. Des tendances analogues ont été observées chez les patients ayant fait l'objet d'un suivi sur une période allant jusqu'à trois ans. La figure 1 résume les profils pharmacocinétiques de 24 heures de la testostérone chez les hommes hypogonadiques (< 300 ng/dL) qui ont appliqué 5 g ou 10 g d'ANDROGEL (fournissant 50 ou 100 mg de testostérone, respectivement) pendant 30 jours. La concentration quotidienne moyenne (± écart type) de testostérone provenant le trentième jour de 10 g d'ANDROGEL était de 27,5 (± 10,2) nmol/L et celle provenant de 5 g d'ANDROGEL était de 19,6 (± 9,1) nmol/L.

Figure 1. Concentrations à l'état d'équilibre moyennes de testostérone sérique (± écart type) le trentième jour chez les patients utilisant ANDROGEL une fois par jour



Distribution

La testostérone circulante est avant tout liée dans le sérum à la globuline fixatrice de l'hormone sexuelle (SHBG) et à l'albumine. La fraction de la testostérone liée à l'albumine se dissocie facilement de l'albumine et est présumée bioactive. La portion de la testostérone liée à la SHBG n'est pas considérée comme bioactive. Environ 40 % de la testostérone plasmatique est liée à la SHBG, 2 % demeure non liée (libre) et le reste est lié à l'albumine et à d'autres protéines. La quantité de SHBG sérique et la concentration totale de testostérone déterminent la distribution des androgènes bioactifs et non bioactifs.

Métabolisme
La littérature médicale fait état d'une variation considérable de la demi-vie de la testostérone allant de dix à 100 minutes.

Lorsque le traitement par ANDROGEL est interrompu après l'atteinte de l'état d'équilibre, les concentrations sériques de testostérone demeurent dans l'éventail normal pendant encore 24 à 48 heures, mais elles reviennent aux valeurs préthérapeutiques le cinquième jour après la dernière application.

La testostérone est métabolisée en divers 17-cétostéroïdes par deux voies différentes. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone (DHT). La testostérone est métabolisée en DHT par la 5-alpha-réductase stéroïdienne située dans la peau, le foie et l'appareil génito-urinaire de l'homme. L'œstradiol est formé par un complexe d'enzyme aromatase dans le cerveau, la graisse et les testicules. La DHT se lie avec une plus grande affinité à la SHBG que la testostérone. Dans nombre de tissus, l'activité de la testostérone dépend de sa réduction en DHT, qui se lie aux protéines du récepteur cytosolique. Le complexe de récepteurs stéroïdiens est transporté vers le noyau où il instaure une transcription et des changements cellulaires liés à l'action des androgènes. Dans les tissus reproducteurs, la DHT est ensuite métabolisée en 3-α et 3-β androstanédiol.

Les concentrations de DHT ont augmenté parallèlement aux concentrations de testostérone pendant le traitement par le gel de testostérone. Après 90 jours de traitement, les concentrations moyennes de DHT sont demeurées généralement dans l'éventail normal chez les sujets traités par le gel de testostérone.

Excrétion
Environ 90 % d'une dose de testostérone administrée par voie intramusculaire est excrétée dans l'urine sous forme de conjugats d'acides glucuronique et sulfurique de la testostérone et de ses métabolites; environ 6 % d'une dose est excrétée dans les fèces, surtout sous forme non conjuguée. L'inactivation de la testostérone se produit surtout dans le foie.

Populations particulières et états pathologiques

Chez les patients traités par ANDROGEL, on n'a observé aucune différence de la concentration sérique moyenne quotidienne de testostérone à l'état d'équilibre, selon l'âge, la cause de l'hypogonadisme ou l'indice de masse corporelle. Puisque aucune étude officielle n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ANDROGEL n'est pas recommandé chez les hommes ayant de graves troubles du foie ou des reins.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les pompes et les sachets ANDROGEL doivent être jetés dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres du foyer, notamment les femmes enceintes ou qui allaitent et les enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ANDROGEL (gel de testostérone) pour usage topique est un gel incolore (transparent ou légèrement opalescent) ayant une odeur d'alcool. Un gramme de gel contient 10 mg de testosterone.

Présentation
ANDROGEL est présenté en pompes non-aérosol à dose mesurée. La pompe est composée de plastique et d'acier inoxydable, comportant un revêtement intérieur en papier d'aluminium/PEBD encastré dans du plastique rigide et munie d'un capuchon en polypropylène. Chaque pompe d'ANDROGEL peut délivrer soixante doses de 1,25 g.

ANDROGEL est également présenté en sachets unidoses sous pellicule d'aluminium en boîtes de 30. Chaque sachet contient 2,5 g ou 5 g de gel, soit 25 mg ou 50 mg de testostérone respectivement.

ANDROGEL est présenté comme suit :

Teneur	Format
1 % (25 mg de testostérone)	30 sachets : 2,5 g de gel par sachet
1 % (50 mg de testostérone)	30 sachets : 5,0 g de gel par sachet
1 %	Deux pompes à dose mesurée permettant 60 actionnements : 1,25 g de gel par actionnement

Ingrédient actif :
Testostérone USP

Ingrédients non médicinaux :
Myristate d'isopropyl NF, alcool, Carbopol 980 NF, NaOH 0,1 N, eau purifiée USP

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

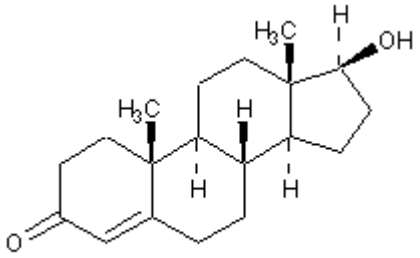
Substance pharmaceutique

Nom propre : Testostérone USP

Nom chimique : 17 β- hydroxyandrost-4-en-3-one
Androst-4-en-3-one, 17- hydroxy-, (17 β)-

Formule moléculaire : $C_{19}H_{28}O_2$

Formule développée :



Testostérone

Propriétés physicochimiques :

Poids moléculaire : 288,42

Description : Poudre cristalline de blanche à presque blanche

Solubilité : Soluble dans l'acétone, le dioxane et les huiles végétales
Dans l'eau : pratiquement insoluble
Dans l'alcool déshydraté : 1 dans 6 parties d'alcool déshydraté
Dans le chloroforme : 1 dans 2 parties de chloroforme
Dans l'éther : 1 dans 100 parties d'éther

Numéro de registre CAS : 58-22-0

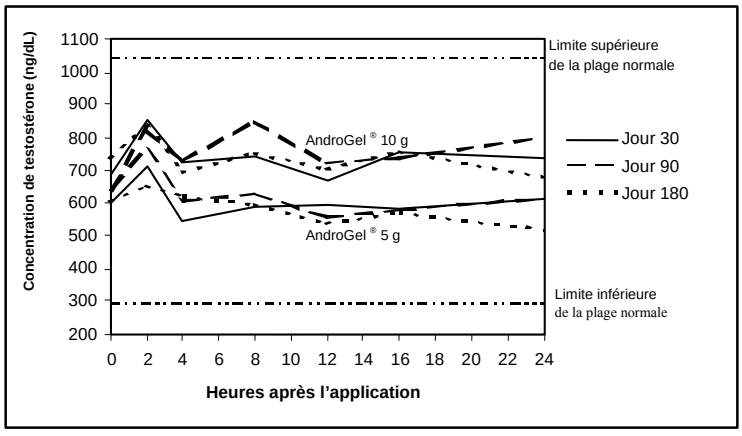
Point de fusion : 153°- 157 °C

ESSAIS CLINIQUES :

ANDROGEL a été évalué dans un essai à répartition aléatoire, multicentrique, comparatif avec agent actif et à groupes parallèles de 180 jours chez 227 hommes hypogonadiques (âge : 18 à 68 ans). L'étude a été menée en deux phases. Pendant la période initiale de traitement (jours 1 à 90), 73 patients ont été choisis de façon aléatoire pour un traitement par ANDROGEL à raison de 5 g par jour (pour conférer 50 mg de testostérone), 78 patients pour un traitement par ANDROGEL de 10 g par jour (pour conférer 100 mg de testostérone), et 76 patients pour un traitement par un système transdermique (5 mg par jour) de testostérone non scrotale. L'étude a été menée à double insu en ce qui a trait à la posologie d'ANDROGEL, mais en mode ouvert pour le contrôle actif. Chez les patients répartis de façon aléatoire au départ pour recevoir le traitement par ANDROGEL et dont les taux sériques de testostérone en mono-échantillons étaient supérieurs ou inférieurs à la plage normale le 60^{e} jour, la dose a été ajustée à 7,5 g par jour (pour conférer 75 mg de testostérone) le 91^{e} jour. Au cours de la période prolongée de traitement (jours 91 à 180), 51 patients ont continué à utiliser ANDROGEL à raison de 5 g par jour, 52 patients ont continué à utiliser ANDROGEL à raison de 10 g par jour, 41 patients ont poursuivi le système de testostérone transdermique non scrotal (5 mg par jour) et 40 patients ont utilisé quotidiennement 7,5 g d'ANDROGEL. Une fois l'étude initiale terminée, 162 patients ont opté de participer à une prolongation d'étude à long terme en mode ouvert et ainsi recevoir le traitement par ANDROGEL pour une période supplémentaire de 3 ans. Les patients ayant participé à l'essai original et à la prolongation d'étude à long terme ont reçu ANDROGEL pendant un maximum de 42 mois.

Les concentrations moyennes de pointe, résiduelles et moyennes de testostérone sérique dans la plage normale (10,3 - 36,2 nmol/L) ont été atteintes le premier jour de traitement aux posologies de 5 g et de 10 g. Chez les patients qui ont continué à utiliser 5 g et 10 g d'ANDROGEL, ces concentrations moyennes de testostérone ont été maintenues dans la plage normale pendant les 180 jours de l'étude. La Figure 2 résume les profils pharmacocinétiques de 24 heures de la testostérone administrée par ANDROGEL pour 30, 90 et 180 jours. Les concentrations de testostérone ont été maintenues tant que les patients ont continué d'appliquer adéquatement le traitement par ANDROGEL prescrit.

Figure 2. Concentration moyenne à l'état d'équilibre de testostérone chez les patients recevant une dose quotidienne d'ANDROGEL



Le tableau 5 résume les concentrations moyennes de testostérone le 180^{e} jour du traitement pour les patients recevant 5 g, 7,5 g ou 10 g d'ANDROGEL. La posologie de 7,5 g a donné lieu à des concentrations moyennes intermédiaires par rapport à celles des posologies de 5 g et 10 g d'ANDROGEL.

Tableau 5 : Concentrations moyennes sériques à l'état d'équilibre de testostérone (± écart type) pendant le traitement (jour 180) nmol/L

	5 g	7,5 g	10 g
	N = 44	N = 37	N = 48
C moy	19,3 ± 7,8	20,9 ± 10,7	24,7 ± 7,3
C max	28,8 ± 12,0	31,3 ± 16,3	37,6 ± 15,1
C min	12,9 ± 5,7	14,1 ± 7,6	16,8 ± 5,4

Des 129 hommes hypogonadiques qui ont reçu un ajustement posologique approprié d'ANDROGEL et pour lesquels on disposait de suffisamment de données pour l'analyse, 87 % ont atteint une concentration moyenne sérique de testostérone se situant dans la plage normale le 180^{e} jour du traitement.

Un essai ouvert, à répartition aléatoire, non comparatif avec placebo, à groupes parallèles et comparatif avec agent actif a montré qu'ANDROGEL (5 g par jour et 10 g par jour) a entraîné une augmentation statistiquement significative des taux sanguins de testostérone qui se sont maintenus dans la plage eugonadique jusqu'aux jours 30, 90 et 180. Le traitement de 90 jours a été associé à une augmentation de la masse totale maigre de l'organisme et à une diminution de la masse corporelle totale de graisse. La teneur minérale des os de la hanche et de la colonne vertébrale ont augmenté du jour 1 au jour 180, chez les patients utilisant quotidiennement 10 g d'ANDROGEL. Ces changements se sont maintenus pendant les 180 jours du traitement et sur une période de 24 mois. Les patients traités pendant une période maximale de 24 mois avec 5 g, 7,5 g ou 10 g d'ANDROGEL ont présenté une amélioration soutenue de la teneur minérale des os de la colonne vertébrale et de la hanche.

Les évaluations subjectives par les patients ayant répondu à un questionnaire non validé ont indiqué que le traitement par ANDROGEL (5 g par jour et 10 g par jour) pendant 90 jours était associé à une amélioration perçue de certains symptômes hypogonadiques (mesurée par la motivation sexuelle, l'activité sexuelle et le plaisir de l'activité sexuelle, l'érection du pénis, l'humeur et la fatigue) comparativement au score de départ.

Les concentrations de DHT ont augmenté parallèlement aux concentrations de testostérone qu'ont procurées les doses d'ANDROGEL de 5 g par jour et de 10 g par jour, mais le ratio DHT/T est demeuré dans la plage normale, indiquant une meilleure disponibilité du principal androgène physiologiquement actif. Les concentrations sériques d'œstradiol (E_2) ont augmenté considérablement dans les 30 jours suivant le début du traitement à la dose de 5 g par jour ou de 10 g par jour d'ANDROGEL et sont demeurées élevées pendant toute la période de traitement, mais sont restées dans la plage normale chez les hommes eugonadiques. Les concentrations sériques de SHBG ont diminué très légèrement (1 à 11 %) pendant le traitement par ANDROGEL. On a observé des diminutions des concentrations moyennes de FSH et de LH chez tous les patients exposés à ANDROGEL, mais les réductions de la gonadotrophine étaient plus prononcées chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypergonadotrophique. Les concentrations sériques de LH et de FSH ont chuté en fonction de la dose et du temps pendant le traitement par ANDROGEL.

Le taux d'observance était de plus de 93 % et 96 % chez les sujets recevant 5 g par jour et 10 g par jour d'ANDROGEL, respectivement, du jour 1 au jour 90, et est demeuré à ce niveau du jour 91 au jour 180.

Risque de phototoxicité : Le risque de phototoxicité d'ANDROGEL a été évalué lors d'une étude en double insu comportant l'application d'une dose unique du produit chez 27 sujets présentant un type de peau photosensible. La dose érythémateuse minimale (DÉM) de photosensibilité aux rayons ultraviolets a été déterminée chez chaque sujet. L'application sur 24 (+1) heures de deux timbres cutanés contenant les substances à l'essai (placebo en gel, gel de testostérone ou témoin négatif) a été faite le 1er jour sur des zones cutanées n'ayant jamais été exposées à ces substances. Le 2e jour, chacun des sujets a été exposé à la lumière ultraviolette à raison de cinq périodes d'exposition, chacune de celles-ci étant prolongée de 25 % par rapport à la précédente. Les évaluations cutanées ont été faites les jours 2 à 5. L'exposition aux ultraviolets des sites d'application de la substance à l'essai et de la substance témoin n'a pas donné lieu à une inflammation accrue par rapport aux sites non exposés aux ultraviolets, ce qui indique l'absence d'un effet phototoxique.

Risque de transfert de testostérone à la partenaire :
Dans un essai clinique entre des hommes suivant un traitement par ANDROGEL et leurs partenaires féminines non traitées, on a évalué le risque de transfert dermique de testostérone dans le cadre de l'utilisation d'ANDROGEL. De 2 à 12 heures après l'application d'ANDROGEL (10 g) chez les sujets masculins, les couples (N = 38 couples) faisaient une séance quotidienne de 15 minutes de contacts vigoureux de peau à peau afin que les partenaires féminines soient exposées au maximum aux sites d'application d'ANDROGEL. Dans ces conditions d'étude, on a constaté chez toutes les partenaires féminines non protégées une concentration sérique de testostérone de deux fois supérieure à la valeur de base au jour 7, lorsque les femmes ont été exposées 2 heures et moins, 6 heures ou 12 heures après l'application par l'homme. Lorsque les sites d'application étaient couverts par une chemise, le transfert de testostérone de l'homme à la femme était nul.

TOXICOLOGIE

On a administré de la testostérone à des lapins dans une étude de dix jours sur la toxicité dermique à l'aide d'une formulation en gel. À des doses plus fortes, on a observé une irritation cutanée; toutefois, on n'a observé aucune histopathologie des organes.

On a administré par voie intramusculaire du propionate de testostérone dans de l'huile de sésame à des chiens et à des chiennes (âgés d'environ deux ans) adultes (2 de chaque sexe) pendant six mois à la dose de 11 mg/kg. Les animaux ont reçu deux injections par semaine pendant six mois. Au cours des quatre premières semaines d'administration de la posologie, on a observé chez les chiens une augmentation du poids corporel, ainsi qu'une diminution du volume urinaire et de l'excrétion urinaire d'azote, de sodium, de potassium et de phosphore. De plus, l'urine contenait du glucose et des protéines. Tout au long de l'étude, le cholestérol et les phospholipides sériques ont diminué d'environ 60 % comparativement aux concentrations avant le dosage. À la nécropsie, on a observé des changements au niveau des reins (épaississement de la capsule glomérulaire et dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires).

Nous n'avons pas trouvé de rapport ou d'étude sur les effets de la testostérone dans des modèles *in vitro* ou *in vivo*, pour ce qui est du potentiel mutagène.

La capacité de la testostérone de générer des tumeurs de la prostate a été analysée dans plusieurs études. Pollard *et al.* ont utilisé des rats mâles L-W, sujets au cancer de la prostate. Les animaux ont été traités au propionate de testostérone administré en dépôt sous-cutané dans un tube en silastique. La dose était de 50 mg de propionate de testostérone tous les deux mois; chaque groupe traité comportait 24 animaux. On a effectué un examen histopathologique de la prostate, des testicules, des reins, des poumons, des surrénales, du pancréas, de la thyroïde, du thymus et de la glande pituitaire.

Les concentrations sériques moyennes de testostérone étaient de 16,1 ng/mL et de 8,0 ng/mL à deux semaines et à deux mois après la mise en place de l'implant de testostérone respectivement, preuve que les animaux ont été exposés à la testostérone pendant toute la période de l'essai. Les animaux témoins avaient une concentration sérique moyenne de testostérone de 1,4 ng/mL. Après 14 mois de traitement, 24 % des rats traités à la testostérone avaient développé des adénocarcinomes prostatiques macroscopiques et 16 autres %, des néoplasmes microscopiques *in situ*. Aucun des rats du groupe témoin n'avait de tumeur macroscopique, mais on a observé chez les animaux témoins des indices microscopiques de néoplasmes *in situ*. De plus, on n'a observé aucun indice d'adénocarcinome macroscopique ou microscopique chez les rats traités à la DHT.

Dans une autre étude, on a traité des rats castrés F344 au 3,2'-diméthyle-4-aminobiphényl (DMBA) afin d'induire des tumeurs de la prostate et administré ensuite du propionate de testostérone ou de la DHT par implant en tube silastique. Dans des groupes supplémentaires, on a coadministré de l'éthinylœstradiol. Les rats mâles (20 par groupe) âgés d'environ six semaines et pesant 120 g ont reçu du DMBA à raison de 50 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, pour un total de dix injections. Ensuite, les animaux ont été castrés. Après 40 semaines de traitement hormonal, les animaux ont été sacrifiés pour un examen macroscopique et histopathologique.

Aucun animal témoin n'avait de tumeur de la prostate ou des vésicules séminales. Les 18 animaux évalués ayant reçu de la testostérone avaient un total de 21 adénocarcinomes, dont un dans la partie ventrale de la prostate, trois dans la partie latérale de la prostate, un dans la partie dorsale de la prostate et neuf dans la partie antérieure de la prostate. On a observé huit adénocarcinomes des vésicules séminales. Mentionnons une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) des tumeurs du foie (44 % dans le groupe traité comparativement à 10 % chez les animaux témoins). De plus, des tumeurs à l'intestin grêle et au gros intestin, aux poumons, à la glande préputiale et aux tissus sous-cutanés étaient présentes, mais sans augmentation significative par rapport aux tumeurs chez les animaux témoins. La combinaison testostérone-œstrogène a produit un effet de synergie sur l'incidence des tumeurs. Le traitement à la DHT n'a pas eu d'effet cancérogène, pas plus qu'on a noté d'effet synergique de la combinaison DHT-œstrogène.

Pour conclure, l'administration de testostérone à la suite d'un traitement par DMBA a généré des carcinomes invasifs dans la partie latérale et antérieure de la prostate et dans les vésicules séminales, tandis que chez les animaux sans supplément hormonal ou traités par DHT, aucune lésion prolifération n'a été remarquée. L'incidence de tumeurs du foie a également augmenté chez les rats traités à la testostérone.

Dans d'autres études recensées dans la littérature médicale, on confirme les constatations selon lesquelles l'exposition à la testostérone entraîne une augmentation de diverses tumeurs. Ainsi, dans une étude chez des souris femelles, on a démontré que les animaux chez lesquels on avait déposé un implant de testostérone avaient plus de tumeurs utérines/cervicales, dont certaines avec métastases. D'autres études chez des rats Noble (Nb) ont montré que la testostérone, administrée en même temps que l'œstradiol, donnait lieu à une incidence de 100 % de cancers de la prostate chez ces animaux.

Segment I : Fertilité et rendement reproducteur général

Parce que la testostérone est une hormone endogène nécessaire à la formation des organes reproducteurs masculins, l'altération des concentrations de testostérone pendant le développement du fœtus et après la naissance entraîne des transformations morphologiques chez le fœtus et des transformations morphologiques et de comportement chez les animaux traités.

Pour préciser l'effet de l'administration de testostérone sur la fertilité, on a traité des rats adultes mâles (6 par groupe) à la testostérone en capsules par implant sous-cutané pendant 90 jours. Les implants ont été rapportés selon leur dimension, plutôt que la dose, et faisaient 0,5, 1, 2, 3, 4 et 8 cm de longueur. Chaque mâle a été apparié pour accouplement avec quatre femelles sur une période de deux semaines. Le poids des tissus accessoires sexuels a augmenté à la dose la plus forte, tandis que le poids des testicules a diminué aux trois doses les plus élevées, pour lesquelles on dénote également la plus forte diminution aux spermogrammes. C'est dans le groupe des implants de 4 cm qu'on a observé la plus forte diminution du spermogramme (15 % du groupe témoin). Toutefois, le traitement à la testostérone n'a eu que peu d'effets sur le comportement d'accouplement, tel qu'évalué par le nombre de pénétrations. Les femelles qui se sont accouplées avec des mâles traités à des doses de 3 à 4 cm portaient des traces de sperme, mais le nombre de gestations dans ce groupe était considérablement moindre. Les mères qui ont eu des portées n'étaient pas différentes par le nombre de fœtus, le poids fœtal, les pertes post-implantation ou les malformations, pas plus qu'il n'y avait de différence dans la répartition des sexes chez les nouveau-nés. Il semble qu'un spermogramme moins favorable peut quand même donner lieu à une gestation, mais que les rates porteuses de sperme ne devenaient pas nécessairement gravides. De plus, aucun effet de la testostérone n'a été observé chez les petits des femelles qui se sont accouplées avec des mâles traités.

Segment II : Études tératologiques

On a administré par voie sous-cutanée du propionate de testostérone dans de l'huile de sésame à des souris DS gravides et à des rats Wistar (environ 13 par groupe) La dose a été administrée du 8^{e} au 12^{e} jour de gestation, à raison de 7,5, de 15 ou de 30 µg/kg/jour pour les souris et de 6,5, de 125, de 250, de 500 ou de 1 000 µg/kg/jour pour les rats. On n'a observé que peu d'effets sur la viabilité des fœtus chez les souris; par contre, chez les rats, le nombre de fœtus viables était réduit en fonction du dosage aux doses supérieures à 125 µg/kg/jour. À 500 et 1 000 µg/kg/jour, aucun fœtus n'a survécu. Chez les souris, les membres arrières semblaient les plus sensibles aux effets du propionate de testostérone. On a observé également des anomalies des arcs neuraux, des vertèbres cervicales et des côtes, avec des ossifications ralenties des sternèbres. Chez les fœtus de rats, on n'a observé aucun effet lié au mélange.

La mort des embryons de rats a été démontrée dans une étude de rates SD auxquelles on a administré 10 mg de testostérone, d'œstradiol ou de Dianabol (8 par groupe) en implants sous-cutanés, du 10^{e} jour de la gestation jusqu'à la mise bas ou au 27^{e} jour de gestation, au moment où tous les rats restants ont été sacrifiés. Tous les embryons s'étaient résorbés dans chaque femelle ayant reçu de la testostérone ou de l'œstradiol, preuve que la testostérone ou l'œstradiol, à ces concentrations, ne sont pas compatibles au maintien de fœtus viables.

Segment III : Études périnatales et postnatales

On a étudié les effets de la testostérone chez les rejetons femelles de rates traitées pendant leur gestation. Les rates gravides ont reçu une seule injection de 5 mg de testostérone à raison d'une seule journée pendant leur gestation, soit entre les jours 16 et 22; les rejetons femelles de ces mères ont subi un examen morphologique et comportemental. La distance anogénitale à 25 jours après la naissance était considérablement supérieure quand la testostérone avait été administrée entre le 16^{e} et le 18^{e} jour de gestation. De plus, l'ouverture vaginale était considérablement retardée lorsque la testostérone avait été administrée entre le 16^{e} et le 20^{e} jour de gestation. La morphologie vaginale, notamment l'hypertrophie du clitoris, a été observée dans tous les groupes traités. Les rejetons des mères ayant reçu de la testostérone pendant les jours 18 à 22 de la gestation présentaient un comportement lordotique diminué.

RÉFÉRENCES

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS *et al*. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(6):1995-2010.

2. Bonithon-Kopp C, Sacarabin PY, Bara L *et al.* Relationship between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men. Atherosclerosis 1988;71:71-76.

3. Breier C, Muhlberger V, Drexel H *et al.* Essential role of post-heparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease. Lancet 1985;1242-1244.

4. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:1278-1281.

5. Brennan JB, Berry V, Zipfel L, Margrie S, Milich L. A long-term study of the safety and effectiveness of testosterone-gel for hormonal replacement in hypogonadal men. November 17, 2003. Study Report No. UMD-01-035-R. (Données internes).

6. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Laporte RE *et al.* Relation between plasma high density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men. Am J Cardiol 1984;53:1259-1263.

7. Donovan JL, DeVane CL, Lewis JG, Wang J, Ruan Y, Chavin KD, Markowitz JS (2005) Effects of St John's Wort (Hypericum perforatum L.) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: A pilot study. Phytotherapy Research 19:901-906.

8. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh. The current state of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. European Urology 2005; 47:137-146.

9. Finkelstein J. Androgens and bone metabolism: Clinical aspects. Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens. Wiley-Liss, Inc. 1996; 187-207.

10. Finkelstein J. Androgens and osteoporosis: Clinical aspects. Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens. Wiley-Liss, Inc. 1996; 265-277.

11. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26(6):1869-1873.

12. Guay AT, Spark RF, Bansal S, Cunningham GR, Goodman NF, Nankin HR, Petak SM, Perez JB, Law B, Jr., Garber JR, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem--2003 update. Endocr Pract 2003;9(1):77-95.

13. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91(3):843-850.

14. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP *et al*. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetes Care 2004;27(5):1036-1041.

15. Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale.Aging Male. 2005 Jun;8(2):59-74.

16. Marin P *et al.* Androgen Treatment of Abdominally Obese Men. Obesity Research, 1993, Vol. 1 No. 4 July; 245-251.

17. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J, Chavin KD. (2003) Effect of St John's Wort on drug motabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. JAMA 290(11):1500-1504.

18. Medras M, Filus A, Jozkow P. Winowski J, Sicinska-Wemer T. (2006) Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. Breast Cancer Research and Treatment 96:263-265.

19. Morales A. Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. The Aging Male 2001;4 (suppl 1): 35-37.

20. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, Mcwhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract, 2006;60(7):762-769.

21. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male. 2005 Jun;8(2):56-8.

22. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients-2002 Update. Endocrine Practice 2002; 8(6):439-456.

23. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med 2004; 350(5):482-492.

24. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, *et al*. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. Int J Clin Pract 2006;60(9):1087-1092.

25. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch International Med 2006;166:1660-1665.

26. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91(8):3024-3033.

27. Swerdloff RS, Wang C *et al.* Long-Term Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. December 2000; 85(12): 4500-4510.

28. Wang C, Berman N *et al.* Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men: Application of Gel at One Site Versus Four Sites: A General Clinical Research Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. March 2000; 85(3): 964-969.

29. Wang C, Cummingham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects of sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004;89(5):2085-2098.

30. Wang C, Swerdloff RS *et al.* Effect of Transdermal Testosterone Gel on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. Clinical Endocrinology. 2001; 54:739-750.

31. Wang C, Swerdloff RS *et al.* Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men. August 2000; 85(8): 2839-2853.

32. Wester, RC, Christoffel T *et al* (1999): Human cadaver skin viability for *in vitro* percutaneous absorption: Storage and detrimental effects of heat separation and freezing. In: Percutaneous Absorption: Drugs, Cosmetics, mechanosms, Methodology, (R.L. Bronaugh and H.I. Maibach, Editors), Marcel Dekker, Inc., New York, pages 289-295.

33. Wester RC and Maibach HI (1999): Regional Variation in Percutaneous Absorption. In: Percutaneous Absorption: Drugs, Cosmetics, mechanosms, Methodology, (R.L. Bronaugh and H.I. Maibach, Editors), Marcel Dekker, Inc., New York, pages 107-116.

34. Wilson JD. Androgens. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (Ed). The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 1966:1441-1456.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ANDROGEL®
Gel de testostérone à 1 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ANDROGEL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ANDROGEL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
Votre médecin vous a prescrit un traitement avec ANDROGEL parce que votre organisme ne produit pas suffisamment de testostérone. Le terme médical utilisé pour désigner cette condition est hypogonadisme.

Les effets de ce médicament :
ANDROGEL libère le médicament dans la circulation sanguine à travers la peau. ANDROGEL aide votre organisme à atteindre un taux normal de testostérone.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous souffrez d'un cancer de la prostate ou du sein confirmé ou soupçonné.
- Si vous avez une allergie connue à l'un des ingrédients que renferme ANDROGEL [l'ingrédient actif est la testostérone laquelle peut être synthétisée à partir du soya; (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont** » dans cette section)].

ANDROGEL **NE** doit **PAS** être utilisé par les femmes. Les femmes enceintes et qui allaitent sont particulièrement à risque et doivent éviter le contact cutané aux sites d'application d'ANDROGEL chez un homme. La testostérone peut être nocif pour l'enfant à naître. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. En cas de contact cutané avec la zone d'application non lavée ou sans vêtement d'un homme utilisant ANDROGEL et/ou avec les vêtements ou autres tissus ayant été exposés à ANDROGEL, les femmes enceintes ou allaitantes doivent immédiatement laver la région de contact avec du savon et de l'eau.

L'ingrédient médicinal est :
Testostérone USP

Les ingrédients non médicinaux sont :
Alcool, eau purifiée, hydroxyde de sodium, Carbopol 980 et myristate d'isopropyle.

Les formes posologiques sont :
ANDROGEL est un gel contenant 1 % de testostérone. Il est présenté sous forme de pompe ou en sachets d'aluminium :

- Un sachet de 2,5 g contient 25 mg de testostérone
- Un sachet de 5,0 g contient 50 mg de testostérone
- Un actionnement complet de la pompe libère 1,25 g de gel contenant 12,5 mg de testostérone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
ANDROGEL peut se transférer d'une personne à une autre par contact cutané avec la zone d'application.

- **Des signes de puberté (développement sexuel imprévu) ont été signalés chez les enfants exposés au gel de testostérone.**
- **Tenir les enfants à l'écart des zones d'application non lavées ou non couvertes d'un vêtement des hommes qui utilisent ANGROGEL et des vêtements ou autres tissus non lavés ayant été exposés à ANDROGEL.**

Les hommes qui utilisent ANDROGEL doivent suivre rigoureusement le mode d'emploi afin de réduire le risque de transfert d'ANDROGEL à une autre personne.

Vous devez éviter le transfert d'ANDROGEL à une autre personne, surtout **chez une femme enceinte ou qui allaite** ou **un enfant**, en prenant les précautions suivantes :

- Les enfants et les femmes doivent éviter le contact avec la zone d'application d'ANDROGEL.
- ANDROGEL doit être appliqué uniquement sur la région des épaules, du haut des bras et/ou de l'abdomen qui sera recouverte par un chandail à manches courtes.
- Se laver les mains au savon et à l'eau immédiatement après l'application d'ANDROGEL.
- Couvrir la zone d'application d'ANDROGEL d'un vêtement (p. ex., une chemise) une fois que le médicament a séché.
- Lorsqu'il prévoit un contact cutané direct, le patient doit au préalable laver soigneusement la zone d'application avec de l'eau et du savon pour enlever tout résidu d'ANDROGEL sur la zone d'application.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application non lavée ou non couverte d'ANDROGEL et/ou des vêtements ou d'autres tissus non lavés ayant été exposés à ANDROGEL, cette personne doit laver toute la surface touchée de sa peau avec de l'eau et du savon au plus tôt.

Chez les enfants, les signes d'exposition à la testostérone peuvent comprendre un développement sexuel imprévu, y compris l'hypertrophie inappropriée du pénis ou du clitoris, le développement prématuré d'une pilosité pubienne, une augmentation des érections et un comportement agressif. Chez les femmes, les signes d'exposition à la testostérone comprennent les changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation considérable de l'acné ou d'autres signes de développement de traits masculins. Tous ces changements doivent être signalés immédiatement à un médecin. La possibilité d'exposition à la testostérone doit également faire l'objet de discussion avec le médecin.

ANDROGEL n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Il existe très peu de données recueillies lors des essais cliniques sur l'emploi de la testostérone chez les hommes âgés (> 65 ans) appuyant l'utilisation sans risque pendant une période prolongée.

La testostérone ne doit pas être utilisée pour réduire le poids corporel et augmenter la masse musculaire ou pour améliorer la performance athlétique car cela peut causer des problèmes de santé graves.

On ne doit pas utiliser la testostérone pour traiter la dysfonction sexuelle ou la stérilité masculine.

Avant d'utiliser ANDROGEL, assurez-vous de mentionner ceci à votre médecin :

- Difficulté à uriner due à un grossissement de la prostate. Les patients plus âgés peuvent courir un plus grand risque d'hypertrophie ou de cancer de la prostate;
- Cancer de la prostate (confirmé ou soupçonné);
- Maladie du foie, des reins ou du cœur;
- Pression artérielle élevée (hypertension);
- Diabète;
- Difficultés à respirer durant le sommeil (apnée du sommeil);
- Problèmes au cœur ou aux vaisseaux sanguins ou antécédents de problèmes de ce type, notamment crise cardiaque, accident cérébrovasculaire ou caillot de sang dans les poumons ou les jambes.

Abus de médicaments et dépendance
ANDROGEL contient de la testostérone qui est une substance contrôlée de l'Annexe G selon la définition de la Loi sur les aliments et drogues.

Précautions à prendre lors de l'emploi d'ANDROGEL :
Suivant l'application d'ANDROGEL, laissez le gel sécher complètement avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin tous les autres médicaments vendus avec ou sans ordonnance que vous prenez. Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec ANDROGEL, figurent :

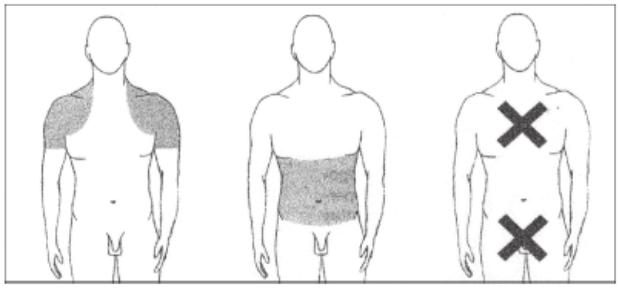
- l'insuline
- les corticostéroïdes
- le propranolol
- les anticoagulants (p. ex. la warfarine)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

1. **Appliquer ANDROGEL au même moment de la journée chaque jour (de préférence le matin).** Appliquez la bonne quantité de gel, chaque matin, selon les directives de votre médecin. Compte tenu de vos besoins particuliers, il se peut que votre médecin ajuste la quantité de testostérone nécessaire. Suivez toujours scrupuleusement les recommandations de votre médecin.

2. **Assurez-vous que votre peau est bien sèche avant d'appliquer ANDROGEL.** Ainsi, si vous prenez un bain ou une douche le matin, appliquez ANDROGEL *après* votre bain ou douche, une fois que votre peau est bien sèche.

3. **Appliquez ANDROGEL *uniquement* sur l'abdomen (au niveau de l'estomac), les épaules et/ou le haut des bras, comme l'illustre le diagramme qui suit.**



- Selon un mouvement circulaire, frictionnez pendant quelques secondes pour faire pénétrer le gel. L'application d'ANDROGEL uniquement sur les régions illustrées veillera à ce que votre organisme absorbe la bonne quantité de testostérone. ANDROGEL peut être appliqué, chaque jour, sur les mêmes régions du corps. Il n'est pas nécessaire d'alterner les sites d'application.
- **N'appliquez jamais ANDROGEL sur vos organes génitaux (pénis et scrotum) ou sur une zone de peau lésée.**
- N'appliquez **ANDROGEL** que sur une surface de peau saine et normale. Évitez les plaies ouvertes ou vives, les brûlures de la peau dues à une exposition excessive au soleil, ou les irritations.

4. **Suivant l'application d'ANDROGEL, laissez le gel sécher complètement avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.**

5. **Lavez-vous les mains immédiatement après l'application.**
   - Il est important de vous laver les mains à l'eau et au savon tout de suite après l'application, afin de réduire le risque de toute transmission d'ANDROGEL de vos mains à d'autres personnes.
   - Toutefois, dans les cas où un contact cutané direct avec la peau d'une autre personne est possible, vous devriez laver, à l'eau et au savon, le ou les sites d'application du gel avant un tel contact. Cela permettra de réduire tout risque de transfert d'ANDROGEL à l'autre personne.

6. **Laissez sécher ANDROGEL pendant quelques minutes avant de vous vêtir.**
   - Ceci permettra d'éviter que le gel ne soit absorbé dans vos vêtements ou essuyé de votre peau et d'assurer que votre corps reçoive la quantité adéquate de testostérone dont il a besoin.
   - **Attendez de 5 à 6 heures avant de prendre une douche ou de faire de la natation.** Pour veiller à ce qu'ANDROGEL soit complètement absorbé dans votre organisme, vous devriez normalement attendre de cinq à six heures après l'application avant de prendre une douche ou de faire de la natation. Toutefois, de temps à autre, vous pourrez prendre une douche ou faire de la natation une heure après l'application d'ANDROGEL. Bien que cela ne soit pas recommandé, les rares fois que vous le ferez n'auront qu'une incidence minime sur la quantité globale d'ANDROGEL absorbée par votre organisme.
   - On peut éviter tout transfert d'ANDROGEL à une autre personne en couvrant d'une chemise à manches longues (en coton/polyester) le ou les site(s) d'application.

7. **Il est important que vous lisiez et suiviez le mode d'emploi qui suit sur l'utilisation appropriée d'ANDROGEL :**
   - Consultez la Section A si vous utilisez la pompe ANDROGEL
   - Consultez la Section B si vous utilisez ANDROGEL en sachets

Section A : Utilisation de la pompe ANDROGEL

i. Amorçage de la pompe :
Avant d'utiliser une nouvelle pompe pour la première fois, vous devez l'amorcer pour en chasser l'air. Il peut être nécessaire d'effectuer jusqu'à cinq actionnements complets de la pompe pour en chasser tout l'air et avant que le gel ne commence à gicler. Vous devez vous défaire de la quantité de gel obtenue lors des deux premiers actionnements productifs de la pompe, soit en vous rinçant à fond la main sous l'eau du robinet ou en jetant ce gel dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres de votre foyer, notamment toute personne enceinte ou qui allaite et les enfants.

ii. Détermination du nombre d'enfoncements complets (actionnements de la pompe) requis pour chaque dose :
Chaque actionnement complet de la pompe libère 1,25 g d'ANDROGEL. Veuillez consulter le tableau ci-après pour déterminer le nombre d'actionnements complets de la pompe qui correspond à la dose quotidienne que votre médecin vous a prescrite :

Dose quotidienne prescrite	Nombre d'actionnements complets de la pompe
5,0 g	**4**
7,5 g	**6**
10,0 g	**8**

iii. **Nombre de jours de traitement par pompe (une fois la pompe amorcée) :**
La pompe ANDROGEL contient suffisamment de gel pour permettre l'amorçage de la pompe et l'application d'un nombre déterminé de doses précises. Veuillez consulter le tableau ci-après pour déterminer le nombre de jours de traitement que permet chaque pompe en fonction de la dose quotidienne qui vous a été prescrite. Par la suite, jetez la pompe.

Dose quotidienne prescrite	Nombre de jours de traitement par pompe (après amorçage)
5,0 g	15
7,5 g	10
10,0 g	7,5

iv. Application d'ANDROGEL sur la peau :
Actionnez complètement la pompe le nombre de fois nécessaires qui correspond à la dose quotidienne que votre médecin vous a prescrite. Faites gicler le gel directement dans la paume d'une main, puis effectuez-en l'application sur les sites d'application souhaitables; à votre choix, vous pouvez appliquer directement sur le(s) site(s) d'application souhaité(s) la quantité que libère chaque actionnement jusqu'à concurrence de votre dose quotidienne, ou encore, faire gicler toute la quantité correspondant à votre dose quotidienne et l'appliquer. On peut aussi appliquer le produit directement sur les sites d'application. L'application faite directement sur les sites peut éviter la perte de produit susceptible de se produire lorsqu'on le transfère de la paume de la main sur les sites d'application.

Section B : Utilisation d'ANDROGEL en sachets

i. Ouverture du sachet :
Pour ouvrir un sachet d'aluminium d'ANDROGEL, repliez la partie supérieure du sachet et déchirez-la délicatement.

ii. Application d'ANDROGEL sur la peau :
- Comprimez délicatement le sachet, du bas vers le haut, pour en extraire le gel.
- Videz la moitié (1/2) du contenu du sachet et appliquez-le sur les régions du corps *illustrées dans le diagramme*. Selon un mouvement circulaire, frictionnez pendant quelques secondes pour faire pénétrer le gel. Une fois que vous avez appliqué la première moitié du gel, videz le reste du sachet et procédez de la même manière. Jetez le sachet vide dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres de votre foyer, notamment toute personne enceinte ou qui allaite et les enfants.

Que faire en cas de contact d'ANDROGEL avec les yeux?
En cas de contact d'ANDROGEL avec les yeux, rincez-les immédiatement à l'eau tiède propre afin d'éliminer toute trace d'ANDROGEL. Consultez un médecin si un inconfort persiste.

Que faire si j'oublie une dose d'ANDROGEL?
Si vous oubliez une dose, ***ne doublez pas votre prochaine dose*** le lendemain. S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, il est préférable d'attendre. N'appliquez pas la dose oubliée. S'il reste plus de 12 heures avant votre prochaine dose, vous devriez appliquer la dose oubliée. Reprenez l'horaire normal d'application le lendemain.

Que dois-je faire en cas de surdosage?
Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien en cas de surdosage.

Si vous utilisez plus d'ANDROGEL que la dose recommandée (surdose), lavez à l'eau et au savon la surface cutanée où vous avez appliqué ANDROGEL et consultez votre médecin ou pharmacien.

Que faire en cas d'exposition d'une autre personne à ANDROGEL?
Dans le cas où une autre personne aurait été exposée à ANDROGEL par suite d'un contact direct avec le gel lui-même ou d'un contact indirect avec une région traitée de votre peau, une telle personne devrait laver, dès que possible à l'eau et au savon, la surface cutanée où s'est produit le contact. Plus le gel séjourne sur la peau avant le lavage, plus grand est le risque d'absorption d'une certaine quantité de testostérone.

Cette mise en garde est tout particulièrement importante pour les femmes, surtout les femmes enceintes ou qui allaitent, et les enfants. Les enfants présentent des taux naturellement bas de testostérone, et des taux élevés pourraient leur être nuisibles. Les femmes enceintes courent un plus grand risque car des taux de testostérone élevés peuvent nuire ou causer des anomalies à l'enfant à naître.

Ne partagez ANDROGEL avec personne d'autre.

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ANDROGEL peut occasionner des effets indésirables. Les effets indésirables suivants ont été signalés suite à l'administration de produits contenant de la testostérone :

- Irritation cutanée ou rougeur ou éruption cutanée au(x) site(s) d'application;
- Hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (APS);
- Grossissement de la prostate (hypertrophie bénigne
- de la prostate);
- Augmentation du nombre de globules rouges (hématocrite et hémoglobine);
- Acné;
- Changement ou sautes d'humeur et dépression;
- Érection prolongée ou douloureuse;
- Troubles du sommeil causés par des problèmes respiratoires;
- Agressivité ou comportement agressif;
- Gonflement ou douleur des seins;
- Chute des cheveux ou calvitie;
- Haute pression sanguine;
- Gain de poids;
- Maux de tête, étourdissements;
- Augmentation du rythme cardiaque ou battements de cœur irréguliers, caillot de sang dans les poumons ou les jambes.

Des signes de puberté (développement sexuel imprévu) ont été signalés chez les enfants exposés au gel de testostérone. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Consulter un médecin en cas de changement de la distribution pileuse corporelle, d'augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de virilisation de la partenaire féminine ou de toute autre personne (enfant compris) exposés à un contact de peau à peau.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		**Consultez votre médecin ou pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien**
		Seulement pour les effets indésirables graves	**Dans tous les cas**	
Fréquent	Symptômes urinaires (c.-à-d. changement dans la fréquence/couleur, fuite postmictionnelle, douleur à la miction, jet urinaire faible, petites quantités d'urine)		**X**	
Fréquent (après usage prolongé)	Gonflement ou douleur des seins		**X**	
Peu fréquent	Gonflement des chevilles et des jambes (chez les personnes accusant une atteinte du cœur, des reins ou du foie)			**X**
Peu fréquent	Érections trop fréquentes ou persistantes		**X**	
Peu fréquent	Problèmes hépatiques avec des symptômes tels nausées, vomissements, ainsi que jaunissement ou noircissement de la peau			**X**
Peu fréquent	Crise cardiaque et accident cérébrovasculaire			**X**

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation d'ANDROGEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ANDROGEL (gel de testostérone) à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée des enfants et animaux de compagnie.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au : Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le site www.mylan.ca ou en communiquant avec BGP Pharmac ULC au 1-844-596-9526.

Ce document a été préparé par BGP Pharma ULC.

® Marque déposée d'Abbott Laboratories, États-Unis, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1.

Dernière révision : 18 août 2015